Navegador temático del conocimiento nefrológico.

Editores: Dr. Víctor Lorenzo y Dr. Juan Manuel López-Gómez

ISSN: 2659-2606

Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.

Ácido Úrico y Enfermedad Renal Crónica

Marian Goicoechea Diezhandino [a]

a Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Palabras clave

Hiperuricemia, Alopurinol, Febuxostat, Uricosuricos, Uricasa.

HOMEOSTASIS DEL ÁCIDO ÚRICO

El ácido úrico (AU) es un producto final del metabolismo de las purinas que es sintetizado principalmente en hígado e intestinos, aunque también en tejidos periféricos como el músculo, endotelio y riñones. La asociación entre AU y enfermedad renal es muy estrecha, ya que el Au se elimina en sus 2/3 partes por el riñón, por lo que cuando cae el filtrado glomerular, los niveles de ácido úrico aumentan. Una tercera parte se elimina por las heces, y en presencia de estrés oxidativo, el AU se puede metabolizar a alantoina, parabanato y aloxano.

Casi todo el AU es filtrado por los glomérulos, por lo que la cantidad de excreción está regulada por la reabsorción y secreción de este. La reabsorción de AU se produce a nivel tubular proximal a través de transportadores como el transportador de aniones de urato 1 (URAT1) y el transportador de aniones orgánicos 4 (OAT4), que intercambian aniones intracelulares por AU. El transportador de glucosa 9 (GLUT9) reabsorbe tanto el ácido úrico como la glucosa en las células tubulares. La secreción de AU se produce en el segmento S2 del túbulo proximal a través de transportadores como OAT1, OAT3, la proteína de resistencia a múltiples fármacos 4 (MRP4/ABCC4) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP/ABCG2). La reabsorción postsecretora se produce en un sitio más distal del túbulo proximal, con aproximadamente un 10% de ácido úrico excretándose en la orina [1][2].
La hiperuricemia se define como el aumento del AU por encima de su punto de solubilidad en agua (6,8 mg/dl) y puede aparecer por una sobreproducción, una disminución en la excreción o ambos procesos.

La hiperuricemia puede dar lugar a un espectro clínico variable: artritis gotosa aguda debida a la precipitación de cristales de urato monosódico a nivel de articulaciones; la gota tofácea debida a la precipitación de los cristales en piel y tejido celular subcutáneo; la nefrolitiasis úrica; la

nefropatía aguda por ácido úrico debida a precipitación de cristales intratubulares (frecuente en procesos linfoproliferativos tras tratamientos quimioterápicos, asociada al síndrome de lisis tumoral) y la nefropatía crónica por ácido úrico debida al depósito de cristales de urato en el intersticio medular, produciendo fibrosis intersticial. Además, existen alteraciones congénitas que afectan al gen de la uromodulina y que producen una nefropatía familiar juvenil hiperuricémica. Pero, un gran porcentaje de pacientes con niveles elevados de ácido úrico permanecen asintomáticos. En los últimos años se ha demostrado en modelos experimentales que la hiperuricemia produce daño renal no relacionado con la precipitación de cristales de urato, por lo que el tratamiento de esta, independientemente de la presencia de síntomas, sería beneficioso.
En los pacientes con ERC existen diferentes factores que pueden aumentar los niveles de ácido úrico y vienen reflejados en la (Tabla 1).

GOTA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Desconocemos la prevalencia de gota en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Ifudu y cols. [3], mostraron que entre pacientes con ERC avanzada la prevalencia de artropatía gotosa era de un 6,5%, desapareciendo casi por completo cuando los pacientes entraban en diálisis. Datos similares fueron publicados en un estudio epidemiológico japonés [4], con una prevalencia de un 14% en pacientes con ERC sin tratamiento sustitutivo, descendiendo hasta un 2,8% en pacientes en diálisis. Goicoechea y cols. analizaron la prevalencia de gota en una cohorte de 400 pacientes (228 hombres y 172 mujeres) con una edad media de 66,9±16,4 años: 35 estadio 1, 49 estadio 2, 230 estadio 3 y 86 estadio 4 de ERC. 113 pacientes recibían tratamiento con alopurinol y 287 no tomaban ningún fármaco hipouricemiante. De los 400 pacientes, un 14% presentaron artropatía gotosa: 43 hombres (19,5%) y 13 mujeres (7,6%). Según la etiología de la ERC, la nefropatía vascular y la no filiada (que incluía la patología obstructiva) fueron las que más se asociaron con la artropatía gotosa. Respecto a las comorbilidades, los pacientes hipertensos presentaron con más frecuencia gota (un 16% vs 7%, p=0,023). No encontramos asociación entre gota, cardiopatía, diabetes y dislipemia [5]. Existía una correlación inversa entre los niveles de AU y filtrado glomerular estimado (r=-0,338, p0,001) que mejoraba cuando excluíamos los 113 pacientes que estaban recibiendo alopurinol (r=-0,447, p0,001). Así 52 de los pacientes con gota tenían ERC estadio 3 o 4, y sólo 4 de los pacientes estadio 2. El 48,5% de los hombres en nuestra consulta con artropatía gotosa tenían hiperuricemia (úrico > 7 mg/dl), un 23% de ellos, a pesar de recibir tratamiento con alopurinol. Un 45% de los hombres y un 51% de las mujeres presentaban hiperuricemia asintomática, 11% y 9% respectivamente recibiendo tratamiento con alopurinol [4].

El tratamiento de la gota sigue cuatro principios tenga el paciente o no ERC: a) disminuir el AU, b) administrar profilaxis cuando estemos disminuyendo el AU, c) tratar el ataque agudo de gota y d) medidas no farmacológicas higiénico-dietéticas. El objetivo es mantener los niveles de AU por debajo de 6 mg/dl (5 mg/dl en caso de gota tofácea) para disminuir la frecuencia y duración de los ataques de gota. El 90% de las causas de hiperuricemia se deben a una excreción disminuida de AU, y sólo un 10% a una hiperproducción. La hiperuricemia es necesaria, aunque no suficiente para producir gota. Hay muchos más individuos con hiperuricemia que con evidencia

de gota. A pesar de ello, el principal objetivo en el tratamiento de la gota es disminuir los niveles de AU para prevenir los ataques de gota, prevenir y disminuir los tofos y controlar la artritis inflamatoria. En las últimas guías publicadas, se recomienda iniciar el tratamiento con fármacos hipouricemiantes tras el primer ataque de gota en pacientes con ERC con estadio mayor o igual a 2. Esta recomendación se basa en que estos pacientes tienen opciones limitadas para el tratamiento de la gota. Las indicaciones de tratamiento en pacientes con función renal normal con fármacos hipouricemiantes incluyen los ataques recurrentes de gota (? 2/año), la presencia de tofos y/o nefrolitiasis [6].

Se recomienda a todos los pacientes con gota una dieta pobre en alimentos con alto contenido en purinas, pérdida de peso, no ingerir alcohol (sobre todo cerveza), y la prohibición de bebidas con alto contenido en fructosa (refrescos). La prohibición total de alimentos con alto contenido en purinas no está recomendada, puesto que su impacto implica la reducción de 1 mg/dl de ácido úrico y por lo tanto, estas medidas nunca pueden sustituir al tratamiento farmacológico [7]. Los fármacos hipouricemiantes incluyen: a) inhibidores de la xantina-oxidasa (XO) que bloquean el metabolismo de las purinas, b) uricosúricos que actúan sobre la principal causa de hiperuricemia, que es la hipoexcreción y 3) tratamiento con uricasa, que oxida el urato a través de una reacción enzimática a alantoina. En la (Tabla 2) se enumeran los diferentes fármacos hipouricemiantes comercializados en España, su mecanismo de acción y sus dosis en los diferentes estadios de ERC. Aunque la diálisis en principio es uricosúrica, y se reducen el número de ataques de gota, algunas veces es necesaria la utilización de fármacos hipouricemiantes durante la misma para disminuir los tofos. Independientemente del fármaco hipouricemiante utilizado, existen unas normas comunes en la utilización de todos ellos: a) iniciar siempre el tratamiento con profilaxis, b) empezar con la dosis más baja, con monitorización de los niveles de AU hasta que el objetivo se alcance, c) el fármaco hipouricemiante no debe ser retirado ni modificado en su dosis durante un ataque de gota y 4) en tratamientos nuevos, el fármaco debe ser introducido tras la resolución del ataque agudo de gota.

Inhibidores de xantino-oxidasa (IXO)

La xantino-oxidasa es una enzima que cataliza la transformación de la hipoxantina en xantina y de xantina en AU. Los IXO son considerados primer tratamiento de elección en pacientes con gota.

Alopurinol

Es el fármaco hipouricemiante más utilizado, usado desde 1960. El alopurinol es un análogo estructural de la hipoxantina, lo que condiciona una inhibición competitiva de la XO. Además, el alopurinol es un sustrato de la XO que cataboliza su trasformación a oxipurinol. Desde hace años, se ha establecido que la dosis de alopurinol se debe ajustar a la función renal para lograr el mismo nivel de oxipurinol que conseguiría una dosis de 300 mg, en un paciente con función normal [8]. Este ajuste de dosis fue desarrollado para disminuir la aparición del síndrome de hipersensibilidad por alopurinol (SHA), que se caracteriza por rash, eosinofilia, leucocitosis, fiebre, hepatitis, fracaso renal agudo y altas cifras de mortalidad. Sin embargo, con esta estrategia, menos del 50% de sujetos con ERC, alcanzan el objetivo de AU [9]. Estudios recientes han mostrado que el pico máximo de dosis de alopurinol no se asocia con mayor SHA,

mientras que si se asocia con la dosis inicial de alopurinol y con variantes genéticas (HLA B5801). Además, el riesgo es más elevado durante los 6 primeros meses de tratamiento [10] [11]. Así, las últimas recomendaciones, indican que la dosis de alopurinol se puede aumentar en pacientes con ERC. Se debe empezar con una dosis baja de 50 mg/día en estadio 4 y 5 (FG 30 ml/min) y con una dosis de 100 mg/día en el resto de los estadios. El alopurinol se puede utilizar en pacientes en hemodiálisis y en diálisis peritoneal. Iniciar con la dosis más baja, reduce los números de ataques gota, SHA y otras reacciones alérgicas. La dosis posteriormente, debe ser titulada, aumentando progresivamente en 50-100 mg/día cada 2-5 semanas hasta conseguir el AU deseado [10].

Febuxostat

Febuxostat es un potente inhibidor no purínico de la XO que ejerce su inhibición sobre las formas oxidada y reducida de la enzima. Los estudios clínicos demuestran mayor eficacia en la reducción de AU de febuxostat, frente a 200-300 mg de alopurinol [12]. Febuxostat puede administrarse en pacientes con ERC con FG menor de 30 ml/min/1,73 m^2. Sin embargo, los datos sobre su eficacia en estos casos son escasos [13]. En relación con los efectos adversos, se han descritos reacciones cutáneas graves e incluso síndrome de Stevens-Johnson en pacientes que previamente han tenido reacción a alopurinol, por lo que la Agencia Europea y Canadiense del medicamento han publicado un aviso recientemente [14] [15]. A diferencia del alopurinol, no se ha encontrado asociación con HLAB5801 [16]. Febuxostat debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y de insuficiencia cardiaca [17]. En España, ambos IXO corresponden a la primera línea de tratamiento de pacientes con gota.

Uricosúricos

Los uricosúricos aumentan la excreción renal de AU, disminuyendo la uricemia. Los uricosúricos actúan a través de proteínas transportadoras que están implicadas en la reabsorción y/o secreción del AU. Entre estos transportadores se encuentran el urato transportador tipo 1 (URAT 1), transportador de glucosa 9 (GLUT9), y transportadores de aniones orgánicos: OAT 1, OAT 3, OAT 4 y OAT10. Los uricosúricos aprobados por la Agencia Española del Medicamento son benzbromarona y lesinurad. El probenecid y sulfinpirazona no están aprobados en España. Benzbromarona es un uricosúrico potente que puede ser administrado en todos los pacientes con diferentes grados de enfermedad renal. Este fármaco no está aprobado por FDA y por algunos países europeos por su hepatotoxicidad [18]. Lesinurad es un inhibidor de URAT1 y OAT4 que debe ser administrado junto con un IXO. El uso de lesinurad se ha asociado a fracaso renal agudo y está contraindicado en sujetos con FG menor de 30 y no está recomendado con FG menor de 45 ml/min/1,73 m^2 [19]. Fue comercializado y aprobado por la AEMPS retirándose del mercado posteriormente por riesgo elevado de fracaso rena agudo. Los uricosúricos deben ser evitados en pacientes con nefrolitiasis y con uricosuria mayor de 800 mg/24 h.

Uricasa

Los homínidos no expresamos el gen que codifica la uricasa, enzima que degrada el AU a alantoína, una molécula con mayor solubilidad que el urato y más fácilmente eliminable. La

pegloticasa es una uricasa porcina pegilada, indicada en pacientes con gota refractaria a IXO. Se administra intravenosamente cada dos semanas durante seis meses. No está aprobada por la EMA que retiró su autorización en 2016, aunque si por la FDA. Como es porcina tiene un alto riesgo de inmunogenicidad y produce reacciones alérgicas infusionales. Recientemente, se ha publicado un estudio en el que se asocia metotrexate asociado a pegloticasa para disminuir la inmunogenicidad y favorecer su eficacia [20]. También se ha informado sobre casos de insuficiencia cardiaca. Puede administrarse en pacientes con cualquier grado de enfermedad renal crónica y también en diálisis [21]. La **rasburicasa** está aprobada en España para la prevención del síndrome de lisis tumoral asociada al tratamiento quimioterápico. Tiene una vida media muy corta (unas 20h), a diferencia de la pegloticasa (vida media de unos 7 días).

Antagonistas de IL1B

Los cristales de urato monosódico activan el inflamasoma 3 liberando interleukina 1B. Anakinra, un antagonista del receptor de IL-1 de acción corta,mejoró los brotes agudos de gota en el 94% de 551 pacientes, de los cuales 53% tenía ERC y el 3% estaban en diálisis. La mayoría de los pacientes habían sido resistentes al tratamiento con corticoides y colchicina. La **anakinra** no está aprobada por FDA ni EMA para el tratamiento de los brotes de agudo de gota, pero puede ser usado como uso compasivo en pacientes resistentes a los tratamientos clásicos. Su dosis habitual es de 100 mg al día durante 3 a 5 días hasta la reducción del brote, sin tener que modificar la dosis en pacientes con ERC. Sus efectos secundarios más frecuentes son la neutropenia [22].
El **canakinumab** es un anti-IL-1b monoclonal de acción prolongada, que reduce el dolor en el ataque agudo de gota y disminuye los brotes. Está aprobado por la FDA y EMA en el tratamiento de pacientes con gota y brotes frecuentes refractarios al tratamiento. La dosis es de 150 mg s.c., y no se ajusta en pacientes con ERC. Su precio prohibitivo hace que su uso sea muy limitado [23].

Fármacos que modifican los niveles de ácido úrico

El uso de diuréticos es la causa más frecuente de hiperuricemia secundaria. Los diuréticos de asa y tiazidas inhiben los transportadores de aniones orgánicos (OAT1 y OAT3) implicados en la captación activa de AU en los túbulos proximales renales. La hidroclorotiazida también aumenta significativamente la absorción de AU a través del transportador de aniones orgánicos OAT4. Además, los diuréticos inducen la pérdida de sal y agua, lo que provoca una contracción de volumen, lo que estimula la reabsorción de ácido úrico. Por el contrario, muchos medicamentos que se utilizan actualmente para tratar diversas enfermedades cardiovasculares tienen un efecto secundario positivo sobre el metabolismo y los niveles de SUA. Entre ellos destacamos el fenofibrato [24], losartan [25] y atorvastatina que aumentan la excreción fraccional de AU [26].
Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en los análisis posthoc del ensayo clínico DAPA-HF y EMPEROR-reduce han mostrado una disminución clara de los niveles de AU [27] [28].

HIPERURICEMIA Y ENFERMEDAD RENAL

Tradicionalmente, la hiperuricemia asociada con hiperuricosuria produce enfermedad renal por el depósito intraluminal de cristales en los túbulos colectores de la nefrona, de una forma similar al

depósito de cristales en la artropatía gotosa. Los cristales de ácido úrico tienen la capacidad de adherirse a la superficie de las células epiteliales renales e inducen una respuesta inflamatoria aguda.

Sin embargo, basado en estudios experimentales, se ha demostrado que la hiperuricemia a largo plazo produce cambios hemodinámicos e histológicos a nivel renal que pueden conducir al desarrollo de enfermedad renal crónica de novo no relacionada con el depósito de cristales de urato a nivel del intersticio medular o a acelerar la progresión de una nefropatía existente. En un modelo murino en el que se generó hiperuricemia mediante la administración de ácido oxónico, un inhibidor de la uricasa, en ratas 5/6 nefrectomizadas se observó un aumento de la presión arterial con vasoconstricción de la arteriola aferente, vasoconstricción cortical con descenso de la tasa de filtración glomerular por nefrona e hipertensión intraglomerular con desarrollo posterior de glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial [29]. Por lo tanto, las principales lesiones que produce la hiperuricemia a nivel renal son glomeruloesclerosis, arteriolopatía y fibrosis intersticial. El mecanismo de lesión se debe al desarrollo de una arteriolopatía glomerular que deteriora la respuesta de autorregulación renal y causa hipertensión glomerular.

Los posibles mecanismos por los que la hiperuricemia puede aumentar la incidencia de ERC y acelerar su progresión son sintetizados en la (Tabla 3) [30].

ÁCIDO ÚRICO COMO PREDICTOR DE ENFERMEDAD RENAL

Numerosos estudios observacionales han señalado una asociación entre hiperuricemia y desarrollo de enfermedad renal. Dos grandes estudios prospectivos epidemiológicos realizados en Japón fueron los primeros en examinar la relación entre AU y desarrollo de enfermedad renal [31] [32]. En el primero se evaluó el riesgo de insuficiencia renal en una cohorte prospectiva de 49.413 hombres japoneses estatificados por cuartiles de AU, según niveles de ERC y seguidos durante 5,4 años. El tener un AU por encima de 8,5 mg/dl aumentaba 8 veces el riesgo de desarrollar ERC frente a niveles de hiperuricemia moderada (5-6,4 mg/dl). En el segundo de los estudios, Iseki y cols [32] evaluaron la incidencia acumulativa de ERC en una cohorte de 48.177 hombres y mujeres japoneses seguidos durante 7 años. La incidencia de ERC fue mayor en el grupo de hombres con úrico >7 mg/dl y mujeres con >6 mg/dl. Hsu y cols [33] publican un gran estudio epidemiológico que incluye 175.700 sujetos sanos, seguidos durante 25 años y encuentran que existe una asociación entre hiperuricemia y desarrollo de ERC. Estos datos se corroboran con otro gran estudio epidemiológico realizado en Los Apalaches, que incluye a 49.295 sujetos sanos [34]. Los datos combinados del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities y CHS (Cardiovascular Health Study) [35], que incluyen un total de 13.338 pacientes, muestran que cada aumento de 1 mg/dl de ácido úrico incrementa el riesgo de desarrollo de ERC entre un 7-16%. Estos resultados contrastan con los datos por separado del estudio CHS [36] que no muestran asociación entre niveles de AU e incidencia de ERC, aunque los sujetos incluidos en los quintiles cuarto y quinto de ácido úrico sí tenían un mayor riesgo de presentar un descenso más rápido del filtrado glomerular (> 3 ml/min/1,73 m2). Una explicación a estos resultados contradictorios podría ser que el CHS sólo incluyó pacientes mayores de 65 años. Tampoco se confirmó esta asociación en el estudio MDRD (Modification of Diet of Renal Disease), en el que la hiperuricemia no se asoció con mayor incidencia de ERC [37]. Por el

contrario, Bellomo y cols [38] en 900 adultos sanos seguidos durante 5 años encontraron que el aumento de 50 mmol/l (1 mg/dl) de ácido úrico se asocia con el aumento de un 23% de riesgo de una caída de FG de más de 2 ml/min/año. Un estudio reciente retrospectivo basado en 680 pacientes diagnosticados de poliquistosis renal muestra que el aumento de AU se asocia con hipertensión, mayor volumen renal y mayor progresión a enfermedad renal crónica [39]. The Jerusalem Lipid Research study mostró en 2.449 sujetos que la hiperuricemia aumentaba el riesgo de ERC en hombres en 1.94 y en mujeres en 5.6, además aumentaba el riesgo de fracaso renal agudo y de mortalidad global [40].

Estos resultados en población general (Tabla 4) se han confirmado en población diabética y en trasplantados renales. En diabéticos tipo 1 [41], el aumento de AU se asocia a un deterioro en la tasa de FG incluso en pacientes que no tienen albuminuria y aún más importante [42], la hiperuricemia en DM tipo 1 es factor predictivo de desarrollo de albuminuria a los 6 años en un estudio de 324 pacientes [43]. Recientemente se ha publicado un estudio en 1.449 pacientes diabéticos tipo 2 seguidos durante 5 años [44]. La hiperuricemia aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica, definida como una caída del filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/1,73 m^2 o la aparición de macroalbuminuria, independientemente de la edad, sexo, índice de masa corporal, hemoglobina glicosilada, duración de la diabetes, hipertensión y albuminuria basal.

En trasplantados renales la media de AU durante los 6 primeros meses postrasplante predice de forma independiente la supervivencia del injerto independientemente del grado de función renal durante esos primeros meses y de otros factores que influyen en la función del injerto [45].

En resumen, la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados en población general, así como los realizados en diabéticos y trasplantados renales demuestran una asociación entre hiperuricemia y caída del filtrado glomerular a largo plazo.

ÁCIDO ÚRICO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Estudios clínicos y experimentales avalan la posibilidad de que un aumento de AU pueda producir hipertensión arterial. Los factores dietéticos, genéticos o medioambientales pueden condicionar el desarrollo de hiperuricemia y a largo plazo el desarrollo de HTA. Por una parte, la dieta rica en fructosa o rica en carnes con purinas y la exposición al plomo puede causar hiperuricemia. Además, las madres con altos niveles de AU por su dieta o condicionados por la presencia de preeclampsia, obesidad o prehipertensión pueden transferir AU a la circulación fetal a través de la placenta, lo que puede condicionar un retraso de crecimiento intrauterino y una reducción en el número de nefronas. Y se ha observado que los niños nacidos con bajo número de nefronas pueden tener hiperuricemia en edad adulta. La hiperuricemia crónica estimula el sistema renina angiotensina e inhibe la liberación de óxido nítrico endotelial, contribuyendo a la vasoconstricción renal y posiblemente aumentando la presión arterial. La vasoconstricción renal persistente puede contribuir a la arterioesclerosis y al desarrollo de hipertensión sal sensible, incluso si la hiperuricemia es corregida.

Muchos ensayos epidemiológicos realizados en población general han demostrado que el aumento de ácido úrico incrementa el riesgo relativo de desarrollo de hipertensión arterial (Tabla 5). Sin embargo, sólo existe un pequeño estudio de intervención terapéutica [46], donde se demuestra que el control del AU disminuye la presión arterial. Treinta adolescentes con HTA esencial de inicio reciente y que nunca habían sido tratados, con niveles de AU superior a 6

mg/dl fueron randomizados a recibir placebo o alopurinol 200 mg, dos veces al día durante cuatro semanas. El grupo de adolescentes que fue tratado con alopurinol sufrió un descenso significativo de la PAS y PAD.

Por lo tanto, las evidencias actuales que avalan que existe una relación entre hiperuricemia e hipertensión arterial se pueden resumir:
1) un nivel elevado de AU predice el desarrollo de hipertensión en estudios epidemiológicos realizados en población general.
2) niveles elevados de AU se observan en un 25-60% de pacientes con hipertensión esencial no tratados y casi en un 90% de pacientes adolescentes con HTA de diagnóstico reciente.
3) El aumento de AU en ratas resulta en hipertensión arterial, con las características clínicas, hemodinámicas e histológicas típicas de la hipertensión arterial esencial.
4) La disminución del AU, en pacientes adolescentes con HTA de reciente diagnóstico, con un inhibidor de la xantino-oxidasa disminuye la presión arterial.

ÁCIDO ÚRICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El aumento de AU se correlaciona con otros muchos factores de riesgo cardiovasculares: diabetes, hipertensión, síndrome metabólico…etc. (Tabla 6) lo que hizo inicialmente considerarle como un epifenómeno y no como un factor causal de riesgo cardiovascular [47]. Sin embargo, más recientemente, análisis posthoc de grandes estudios epidemiológicos realizados en población general [48], han encontrado una asociación entre hiperuricemia y aumento del riesgo cardiovascular a largo plazo como se muestra en la (Tabla 7). El único estudio que no encontró dicha asociación fue el estudio Framingham. Wen y cols, en un gran estudio epidemiológico de población general realizado en Taiwan, encuentran que en 484.569 adultos con una edad media de 41 años y seguidos durante una mediana de 8,5 años, el aumento de ácido úrico se asocia con un mayor riesgo cardiovascular [49]. La importancia de este estudio, además del gran tamaño muestral, es que incluye pacientes de bajo riesgo cardiovascular. En este subgrupo de pacientes, el tener niveles de úrico por encima de 8 mg/dl, aumenta la mortalidad cardiovascular en un 230%. Ensayos clínicos han mostrado que la disminución de AU disminuye el grosor íntima-medio carotídeo [50], la angina [51], la hipertrofia ventricular izquierda [52], la rigidez arterial y eventos cardiovasculares en sujetos con o sin ERC [53] [54] [55] [56].
Sin embargo, todos estos trabajos solo muestran una asociación entre riesgo cardiovascular e hiperuricemia y los estudios de intervención son en la actualidad escasos. El AU puede inducir crecimiento de los cardiomiocitos y fibrosis intersticial cardiaca, hecho que se corrobora en un trabajo realizado en Japón, en el que los pacientes con mayores niveles de AU tuvieron mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda [57]. Se ha realizado un estudio aleatorizado y cruzado en el que se randomiza a 65 pacientes con angina crónica estable a recibir placebo o altas dosis de alopurinol (600 mg/día). Cuando los pacientes reciben tratamiento con alopurinol, mejora su capacidad de ejercicio y el tiempo hasta la aparición de dolor torácico [58]. Un análisis epidemiológico realizado en Italia [59] en 149.217 sujetos sanos, ha mostrado que la concentración de AU se correlaciona con la morbilidad cardiovascular y esta asociación es mayor en pacientes con ERC previa.

El estudio CARES [60] (Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities), mostró resultados no satisfactorios en cuanto seguridad cardiovascular poniendo en duda el beneficio cardiovascular que podría ofrecer la disminución del ácido úrico. El estudio CARES incluyó 6.190 pacientes con gota que fueron randomizados a recibir alopurinol o febuxostat. Los pacientes que recibieron febuxostat no tuvieron más eventos cardiovasculares como infarto agudo de miocardio, arritmias, angina inestable u hospitalización por insuficiencia cardiaca. Sin embargo, la mortalidad cardiovascular fue significativamente mayor en el grupo tratado con febuxostat con respecto al grupo tratado con alopurinol HR 1,34 (1,03-1,73), así como la mortalidad de cualquier causa (HR 1,22 (1,01-1,47). En este ensayo clínico fueron incluidos pacientes con ERC leve (estadio 1-3) y una de sus principales limitaciones fue el % elevado de pacientes que abandonaron el ensayo clínico por diferentes motivos. Estos resultados originaron un aviso de FDA (https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-death-gout-medicine-uloric-febuxostat) y de la AEMPS (https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-10-2019-febuxostat.htm) en el que se advierte que el febuxostat aumenta la mortalidad global y cardiovascular, por lo que no debe ser recomendado en pacientes con riesgo cardiovascular. Sin embargo, el estudio CARES, a pesar de haber sido publicado en el NEJM tiene sus limitaciones. En primer lugar y como he reflejado previamente una tasa de abandono del tratamiento de casi el 50% en el grupo tratado, en segundo lugar hay hallazgos muy diferentes en relación a los eventos cardiovasculares fatales y no fatales, no habiendo diferencias significativas en los eventos cardiovasculares no fatales en el grupo tratado con febuxostat, y por último, sin un grupo placebo estos resultados no contestan si el tratamiento con febuxostat aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares fatales, o es que el tratamiento con alopurinol los disminuye. Además, estudios posteriores no avalan estos resultados [61].

Se publicó un estudio observacional del registro de MEDICARE [62] en donde se comparan 24.936 pacientes mayores de 65 años con gota tratados con febuxostat vs alopurinol. En este análisis, no se encontró mayor riesgo cardiovascular ni mortalidad en pacientes tratados con febuxostat respecto a los tratados con alopurinol. En junio/2019 se publica el ensayo clínico FREED (Febuxostat for Cerebral an CaRdiorenovascular events PrEvEntion Study) en el que se incluyeron 1070 pacientes ancianos con hipertensión e hiperuricemia randomizados a tratamiento con febuxostat o tratamiento estándar. El tratamiento con febuxostat disminuyó el endpoint compuesto primario (HR 0.750 (0.592-0.950), p= 0.017), y no aumentó la mortalidad cardiovascular [63]. En 2020, se publican los resultados del estudio FAST (Febuxo stat vs Allopurinol Streamlined Trial) en el que se compara el efecto de febuxostat vs alopurinol en la prevención de eventos cardiovasculares, no mostrando ninguno de ellos superioridad sobre el otro fármaco, y una vez más confirmando la seguridad cardiovascular a largo plazo [64] [65].

HIPERURICEMIA Y SÍNDROME METABÓLICO

La hiperuricemia se asocia en varios estudios epidemiológicos con resistencia a la insulina, diabetes y esteatosis hepática.

Resistencia a la insulina y diabetes: La hiperuricemia se asocia en estudios epidemiológicos con

resistencia a la insulina y desarrollo de diabetes. Hay pocos estudios que hayan mostrado que la disminución del AU mejora la resistencia a la insulina en humanos. El índice de resistencia a la insulina (HOMA) mejora tras tratamiento con alopurinol y benzbromarona en dos ensayos clínicos randomizados pequeños [66] [67]. Otro trabajo, ha mostrado que la hemoglobina glicosilada mejora cuando pacientes diabéticos normotensos son tratados con alopurinol [68]. Además, el tratamiento con alopurinol disminuye la incidencia de macroalbuminuria y el desarrollo de nefropatía diabética tanto en pacientes con DM tipo 1 como tipo 2 [59] [60].

Esteatosis hepática: La disminución de AU mejora el hígado graso en varios modelos animales de síndrome metabólico [69] [70]. Además, estudios observacionales han mostrado una asociación independiente entre niveles de AU y desarrollo de hígado graso. Los mecanismos implicados en esta asociación serían la disfunción endotelial, resistencia a la insulina y activación del inflamasoma NLRP3. Sin embargo, hasta el momento no disponemos de ensayos clínicos que demuestren que la disminución de AU disminuye la esteatosis hepática en humanos [71].

ÁCIDO ÚRICO Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC

Los datos actuales sugieren que el ácido úrico puede ser un factor de riesgo o un biomarcador de pronóstico renal y cardiovascular en población renal.

Aunque la hiperuricemia es una condición muy frecuente que acompaña a los pacientes con ERC, la relación entre hiperuricemia y caída del filtrado glomerular o riesgo cardiovascular está menos establecida que en población general. En un estudio de 177 pacientes no diabéticos con ERC, no se encontró una relación entre progresión de ERC y ácido úrico tras ajustar para proteinuria y función renal basal. Unos resultados similares se encontraron en 223 pacientes con nefropatía IgA en que la hiperuricemia no se asociaba con mayor progresión de ERC cuando se ajustaba para otras variables [72]. En ese trabajo los niveles de ácido úrico se correlacionaban con cambios histopatológicos crónicos tubulointersticiales. En pacientes en diálisis peritoneal, la hiperuricemia se relaciona con una caída de la función renal residual y un aumento de la disfunción endotelial. Por otro lado, los datos del estudio MDRD [37] con un seguimiento largo, no muestran una asociación entre aumento de AU y progresión de la ERC, pero sí, el aumento de 1 mg/dl de AU se asocia con un aumento de riesgo de un 17 y un 16% en mortalidad global y mortalidad cardiovascular. Conclusiones de otros estudios son contradictorios, con resultados de disminución, aumento y efectos neutrales sobre la mortalidad de pacientes con ERC.

En trasplantes renales, los trabajos que han evaluado el aumento de ácido úrico sobre mortalidad ofrecen resultados diferentes. En un estudio prospectivo de 90 pacientes prevalentes trasplantados renales, un aumento del AU en una desviación estándar se asoció con un 22% de disminución del FG, sin embargo, los niveles de AU basales no fueron predictivos de la caída del FG en el tiempo. En 2010 Hairian y cols [45], mostraron que un aumento de 1 mg/dl de AU aumentaba en un 26% el riesgo de pérdida del injerto, pero no el riesgo de muerte.

Respecto a la mortalidad, Suliman y cols [73], mostraron en 298 pacientes incidentes en estadio 5 de ERC seguidos durante un tiempo medio de 6 años que los niveles elevados de AU aumentaban mortalidad global y cardiovascular. Datos del estudio MDRD en pacientes con estadio 3 y 4, confirman estos resultados [37]. También se ha visto que en trasplantados renales un ácido úrico por encima de 7,1 mg/dl aumenta el número de eventos cardiovasculares [74],

aunque en un grupo de pacientes portadores de trasplante renal de donante vivo, la hiperuricemia no se asoció con mayor mortalidad. Así mismo, datos de un sub-estudio del ARIC que incluyó 461 pacientes con FG de 60 ml/min/1,73 m_2, mostró que el aumento de ácido úrico no predice eventos cardiovasculares en hemodiálisis [75].

DISMINUCIÓN DE ÁCIDO ÚRICO Y EFECTOS SOBRE RIESGO CARDIOVASCULAR Y PRONÓSTICO RENAL

Hasta Junio/2020 se habían publicado muchos estudios de asociación entre hiperuricemia, riesgo cardiovascular y riesgo renal, pero los trabajos de intervención eran escasos y de tamaño muestral pequeño.

Kanbay y cols [76] demuestran en 59 sujetos sanos, que el tratamiento con alopurinol en pacientes con hiperuricemia asintomática aumenta el FG. Talaat y cols, en 52 pacientes con ERC estadio 3 y 4, muestran que la retirada de alopurinol empeora la hipertensión arterial y la función renal. Siu y cols randomizan 54 pacientes con ERC estadio 3 y 4 a recibir alopurinol a dosis de 100 a 300 mg/día durante 12 meses o seguir con su terapia habitual [77]. El tratamiento con alopurinol retrasó la progresión de la enfermedad renal. Kao y cols tratan a 53 pacientes con ERC estadio 3 e hipertrofia ventricular izquierda con 300 mg/dia de alopurinol, mejorando la función endotelial y la HVI [78]. Goicoechea y cols realizaron un estudio en 113 pacientes con ERC [79] randomizados a continuar con su medicación habitual o a recibir tratamiento con 100 mg/día de alopurinol y los siguieron durante una media de 2 años. Los principales resultados fueron: 1) el alopurinol disminuía marcadores inflamatorios y riesgo de hospitalización, 2) El tratamiento con alopurinol redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 71%, 3) Los pacientes tratados con alopurinol tuvieron un aumento de FG a los dos años de 1,2 ml/min/1,73 m_2 respecto a una caída de FG de 3,39 ml/min/1,73 m_2 en el grupo de tratamiento estándar (p=0,018). El alopurinol redujo la progresión de ERC definida como una caída de FG mayor de 0,2 ml/min/1,73 m2/mes en un 47%. Posteriormente, Kanbay y cols [80] realizan un estudio en 105 sujetos: 72 hiperuricémicos y 33 sujetos grupo control normouricémicos con función renal normal. Los 72 pacientes hiperuricémicos fueron randomizados a recibir 300 mg de alopurinol durante 4 meses o nada. El tratamiento con alopurinol produjo un descenso de ácido úrico que se asoció con una mejoría de función endotelial (p=0,003), del filtrado glomerular estimado (p=0,001) y de presión arterial sistólica (p=0,001). No tenemos datos suficientes para afirmar si el efecto beneficioso del alopurinol se debe a la reducción del ácido úrico o al efecto antioxidante que se produce al inhibir el enzima xantino-oxidasa. Aunque los estudios experimentales sugieren que la mejoría en la función endotelial, diabetes, insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal ocurre cuando disminuye el ácido úrico con tratamiento con alopurinol y no con otras drogas hipouricemiantes [81] [82].

Shi y cols. en un estudio abierto randomizado y controlado, evalúan el tratamiento con alopurinol en 40 pacientes con nefropatía IgA. Tras 6 meses de tratamiento, el tratamiento con alopurinol no influyó en la progresión de la ERC ni en la proteinuria, aunque si mejoró significativamente la presión arterial. Sin embargo, 6 meses es un tiempo demasiado corto para poder ver efecto sobre la progresión de la enfermedad renal [83].

En junio/2020, en el NEJM, se publican dos ensayos clínicos randomizados sobre el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con ERC estadio 3 y 4 (ensayo CKD-FIX) [84] y en pacientes diabéticos tipo 1 con albuminuria (ensayo PERL) [85]. En ambas poblaciones, el tratamiento con alopurinol no ofreció beneficios sobre la función renal. Dos consideraciones sobre estos dos ensayos: 1) en el CKD-FIX se incluyeron pacientes con progresión rápida de la enfermedad renal y proteinuria mientras que, en los pequeños ensayos publicados previamente, el grado de disfunción renal y la albuminuria era menor y 2) el nivel medio de ácido úrico en el ensayo clínico PERL fue de 6,1 mg/dl, por lo que un gran porcentaje de pacientes no tenían hiperuricemia y 3) la tasa de abandonos en ambos estudios fue elevada, mayor de un 20%. Por lo tanto, todavía quedan muchos interrogantes por resolver, como cuáles son los niveles plasmáticos idóneos de AU, si la mayor reducción del AU aumenta el beneficio o si el efecto beneficioso demostrado por los inhibidores de xantino-oxidasa se debe a su efecto antioxidante o efecto endotelial y que población se beneficiaría más de una reducción de AU: estadios iniciales de ERC, nefropatías intersticiales o vasculares y no glomerulares… etc. Respecto al beneficio cardiovascular, un ensayo aleatorizado (el estudio ALL-HEART) no encontró ningún beneficio del uso de alopurinol en pacientes con antecedentes de enfermedad de las arterias coronarias, pero el estudio excluyó sujetos con gota y tuvo una alta tasa de abandono (>55%) [86].

Todos estos ensayos han determinado que las principales guías de ERC no recomienden el tratamiento de la hiperuricemia asintomática en pacientes con ERC y/o riesgo cardiovascular elevado.

Aparte de estos estudios de intervención randomizados, se han publicado algunos estudios posthoc que corroboran el efecto de la disminución del AU sobre la progresión de la ERC. Un análisis posthoc del estudio ATTEMPT que incluyó 1.123 pacientes con síndrome metabólico sin antecedentes de riesgo cardiovascular, de los cuales 349 tenía ERC estadio 3, demostró que el tratamiento multifactorial mejora la función renal y disminuye los niveles de ácido úrico. Estos cambios hacen que el subgrupo de pacientes con ERC estadio 3 tengan menos eventos cardiovasculares [87]. En un análisis posthoc del estudio RENAAL [88] en pacientes diabéticos tipo 2, que incluye 1.232 pacientes, se ha determinado la relación entre el cambio de los niveles de AU a los 6 meses y la aparición de un evento renal, definido como la progresión a la diálisis o el aumento de creatinina en un 50%. Los autores concluyen que: a) el tratamiento con losartan disminuye los niveles de ácido úrico, b) la reducción de 0,5 mg/dl de ácido úrico se asocia con una disminución de riesgo de evento renal en un 6% durante los primeros seis meses y c) esta disminución de AU explica aproximadamente 1/5 parte (20%) del efecto renoprotector que ofrece el losartan. Estos hallazgos corroborarían que el ácido úrico puede ser un factor modificable en la progresión de la enfermedad renal crónica.

Igual que con alopurinol, el febuxostat (inhibidor selectivo de la xantino-oxidasa) ha mostrado en pequeños ensayos clínicos que también puede ofrecer protección renal. Así, en un estudio experimental realizado en ratas 5/6 nefrectomizadas normo e hiperuricémicas [89], el febuxostat protege del daño renal, y previene proteinuria, conservando la morfología de los vasos y la presión glomerulares, por lo tanto, previene la progresión de la ERC independientemente del efecto AU. En el estudio de extensión FOCUS [90], 116 pacientes tratados con febuxostat fueron seguidos durante 5 años. Los pacientes con una reducción de AU mayor de 6 mg/dl, fueron los que sufrieron una caída menor del filtrado glomerular a lo largo del seguimiento. La reducción de 1 mg/dl de AU supuso una mejoría del filtrado glomerular en 1 ml/min/1,73 m^2. Sin embargo, un ensayo clínico recientemente publicado, nos ofrece resultados dudosos en cuanto su

eficacia en la progresión de la enfermedad renal. El ensayo clínico FEATHER [91] incluyó 467 pacientes japoneses con ERC estadio 3 e hiperuricemia asintomática que fueron randomizados a recibir febuxostat o placebo. Los pacientes fueron seguidos durante 108 semanas. El tratamiento con febuxostat no enlenteció la progresión de la enfermedad renal, con una caída de FGe en el grupo placebo de (-0,47±4,48 ml/min/1,73 m_2) vs (0,23±5,26 ml/min/1,73 m_2 en el grupo febuxostat. Sin embargo, el febuxostat si fue beneficioso en el grupo de pacientes sin proteinuria y con niveles menores de creatinina, sugiriendo que es más eficaz en pacientes con menor grado de daño renal. Este estudio tiene como importantes limitaciones que se ha realizado en población japonesa, con poco tiempo de seguimiento de 2 años y en un grupo de pacientes con muy poca progresión de enfermedad renal, ya que la caída de FGe en el grupo placebo fue menor de 1 ml/min/año.
Se acaba de publicar un metaanálisis sobre el efecto de reducción de AU con febuxostat en los eventos renales y progresión de la ERC. El metaanálisis incluyo 16 estudios que trataron pacientes con hiperuricemia asintomática y/o gota con febuxostat y compararon con placebo/alopurinol , demostrando una reducción significativa en eventos renales (duplicación de creatinina y/o entrada en terapia renal sustitutiva): HR 0.56,95% CI 0.37–0.84, p=0.006, una leve disminución en la caída de filtrado glomerular (0,90 ml/min/1.73 m2) y en la albuminuria [92].
Para resolver las dudas en la relación de causalidad entre hiperuricemia, daño renal y daño cardiovascular se ha intentado utilizar la genética y los estudios de randomización mendeliana. En estudios de asociación del genoma completo (GWAS) se han identificado unos 30 loci relacionados con el control del AU, principalmente codificando los transportadores tubulares renales de urato o sus proteínas reguladoras. La identificación de polimorfismos genéticos que influyen en el AU permite investigar si estos polimorfismos en estudios de randomización mendeliana se relacionan con el riesgo de enfermedad renal. Estos análisis mitigarían los factores de confusión demostrando causalidad. Sin embargo, estos estudios han mostrado resultados dispares, no siendo capaces de demostrar asociación concluyente entre estas variantes y las consecuencias clínicas [93] [94].

En resumen, los pacientes con ERC tienen con frecuencia hiperuricemia asociada a la caída del filtrado glomerular que en la mayor parte de los casos es asintomática. La hiperuricemia produce enfermedad renal por mecanismos distintos a la precipitación de cristales de urato monosódico y además acelera la progresión de la enfermedad renal. Esto unido a que aumenta el riesgo de mortalidad global y cardiovascular en pacientes con ERC, son motivos suficientes para cambiar la actitud nefrológica y empezar a tratar la hiperuricemia asintomática, sobre todo en estadios más precoces de ERC. Sin embargo, todavía quedan muchos interrogantes por resolver, como cuál es el target de AU, si la mayor reducción del AU aumenta el beneficio o si el efecto beneficioso demostrado por los inhibidores de xantino-oxidasa se debe a su efecto antioxidante o sobre la función endotelial o a la reducción del AU. Existen resultados a favor y en contra sobre el tratamiento de la hiperuricemia asintomática para enlentecer la progresión de la ERC y por el momento los principales ensayos clínicos publicados no muestran un beneficio y así lo recogen las ultimas guías KDIGO/24.

CONCEPTOS CLAVE

- La artropatía gotosa es mucho más frecuente en los pacientes con ERC que en la población general, sin embargo, el porcentaje de pacientes con hiperuricemia y ERC que permanecen asintomáticos es mucho mayor.
- A pesar del tratamiento con alopurinol existe un porcentaje elevado de pacientes con ERC que no consiguen reducir los niveles de ácido úrico.
_ La hiperuricemia produce cambios hemodinámicos e histológicos renales que conducen a una glomeruloesclerosis y fibrosis túbulo intersticial.
_ La hiperuricemia aumenta el riesgo de desarrollo de HTA y enfermedad renal en la población general.
_ La hiperuricemia asintomática se asocia con una mayor incidencia de enfermedad renal crónica en población general.
_ El aumento de ácido úrico predice el desarrollo de nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.
_ En pacientes con ERC el aumento de ácido úrico puede aumentar el riesgo cardiovascular y acelerar la progresión de la ERC.
_ A pesar de que estudios iniciales ofrecían dudas sobre la seguridad cardiovascular del febuxostat, estudios posteriores no confirman estos hallazgos.
_ Actualmente, con los ensayos clínicos publicados, no existen evidencias para tratar la hiperuricemia asintomática en pacientes con ERC y mejorar su pronóstico renal.

Tablas

Tabla 1: Factores que aumentan los niveles de ácido úrico en pacientes con ERC.

1.- Reducción del filtrado glomerular
2.- Uso de diuréticos
3.- Aumento de la resistencia renal vascular
4.- Coexistencia de resistencia a la insulina

Tabla 1.

Tabla 2: Fármacos hipouricemiantes comercializados en España, dosis recomendada en pacientes con ERC

Fármacos hipouricemiantes	Clase	Dosis	Recomendaciones en pacientes con ERC (estadio 3-5)	Recomendaciones estadio 5-Diálisis
Alopurinol	Inhibidor XO	Inicio 50-100 mg/d	FG≥30 ml/min empezar 50-100 mg/d	HD: Inicio 100 mg postdiálisis
		Maxima: 800 mg/d	FG<30 ml/min/1,73 m^2	DP: Inicio 50 mg/d
			Empezar 50 mg/d[a]	
Febuxostat	Inhibidor XO	Inicio: 40 mg/d	Datos insuficientes en pacientes con FG< 30 ml/min[b]	Datos insuficientes
		Maxima: 120 mg/d		
Benzbromarona	Uricosúrico	Inicio 25-50 mg/d	Contraindicado si FG< 20 ml/min	Contraindicado
		Maxima: 200 mg/d		
Lesinurad	Uricosúrico	Inicio 200 mg/d junto iXO	Contraindicado si FG< 45 ml/min	Contraindicado
		Maxima:200 mg/d		

a: alopurinol se puede aumentar dosis cada 2-5 semanas hasta alcanzar el objetivo de AU
b: no indicado en ficha técnica en FG < 30 ml/min
HD: hemodiálisis, DP: diálisis peritoneal

Tabla 2.

Tabla 3.- Daño renal producido por hiperuricemia y mecanismos implicados.

1.- Células endoteliales: Disfunción endotelial. Disminución de óxido nítrico. Inflamación (NFKβ, MCP-1, PCR) y estrés oxidativo.	Hipertensión sistémica y glomerular. Vasoconstricción. Glomerulosclerosis
2.-Células del músculo liso vascular: arteriolopatía, aumento de resistencia y disminución de flujo	
3.- Células mesangiales: proliferación, estrés oxidativo e inflamación	
4.- Intersticio y túbulos: estrés oxidativo, inflamación, apoptosis	Fibrosis túbulo-intersticial

NFKβ: factor nuclear Kβ, MCP-1. Proteína quimiotáctica de monocitos, PCR: proteína C reactiva

Tabla 3.

Tabla 4 : Epidemiología de ácido úrico y enfermedad renal crónica

Autor	Año	Participantes	Principales hallazgos
Tomita y cols	2000	49413 hombres japoneses	Úrico > 8,5 mg/dl, aumenta el riesgo de ERC en 8 veces
Iseki y cols	2004	48177, Okinawa General Health	Úrico> 7 mg/dl aumenta 4,0 riesgo en hombres y urico >6, aumenta 8,0 el riesgo en mujeres
Chonchol y cols	2007	5808, CHS	Úrico asociado con ERC prevalente pero débilmente asociado con ERC incidente
Obermayr y cols	2008	21457 Vienna Health Screening Project	Urico> 7 mg/dl aumenta 1,74 riesgo de ERC en hombres y 3,12 en mujeres
Chen y cols	2009	5722, Taipei University Hospital	Úrico asociado con prevalencia de ERC
Weiner y cols	2008	13338 ARIC más CHS	Aumento de 1 mg/dl de úrico, aumenta 7-11% riesgo de ERC
See y cols	2009	28745 Chang Gung University	Úrico< 7,7 en hombres y > 6,6 mg/dl en mujeres asociado con ER prevalente
Madero y cols	2009	840, MDRD	ERC estadio 3 y 4: el úrico se correlaciona con mortalidad pero no con disminución de FG.
Hsu y cols	2009	177570, USRDS	Mayores niveles de úrico, aumenta 2,14 riesgo de ERC a los 25 años
Cain y cols	2010	49295, Los Apalaches	Urico> 5,5 mujeres y > 7,1 hombres, aumenta el riesgo de ERC en 4,67
Bellomo y cols	2010	900 sujetos sanos	Aumento de 1 mg/dl aumenta un 23% riesgo caída de FG.

Nota: ARIC: Atherosclerosis Risk Communities, CHS: Cardiovascular Health Study, FG: filtrado glomerular, ERC: Enfermedad renal crónica.

Tabla 4.

Tabla 5: Asociación de hiperuricemia e HTA en población general. Estudios epidemiológicos.

ESTUDIO	N°	RR HTA	IC (95%)
Kaiser Permanente,1990	2062	2,1 a los 6 años	1,20-3,98
University Utah,1991	1482	1,44 a los 7 años	1,03-2,01
Olivetti Heart,1994	619	1,23 a los 12 años	1,07-1,39
CARDIA, 1999	5115	1,21 a los 10 años	1,03-1,41
Osaka-Health Survey , 2001	6356	2 ,0 a los 10 años	1,56-2,60
Hawaii-Los Angeles-Hiroshima, 2001	140	2,0 a los 15 años	1,02-3,9
Osaka Health Survey,2003	2310	1,13 a los 6 años	1,06-1,21
Okinawa, 2004	4489	1,46(H)/1,94(M)-13a	1,05-3,57
Framingham Heart, 2005	3329	1,17 a los 4 años	1,02-1,33
Normative Aging, 2006	2062	1,25 a los 21 años	1,08-1,34
ARIC,2006	9104	1,1 a los 9 años	1,02-1,14
Beaver Darn Heart Survey, 2006	2520	1,65 a los 10 años	1,41-1,93
Health Professionals Follow-up, 2006	750	1,02 a los 8 años	0,92-1,13
MrFit 2007	3073	1,1 a los 6 años	1,02-1,19

Tabla 5.

Tabla 6: Condiciones cardiovasculares y factores de riesgo asociados con niveles elevados de ácido úrico.

1.- Hipertensión y prehipertensión
2.- Enfermedad renal (disminución del FG y albuminuria)
3.- Síndrome metabólico
4.- Síndrome de apnea obstructiva del sueño
5.- Enfermedad vascular (carotídea, periférica y coronaria)
6.-Enfermedad cerebrovascular y demencia
7.- Preclampsia
8.- Marcadores inflamatorios
9.- Disfunción endotelial
10.- Estrés oxidativo
11.- Sexo y raza (mujeres postmenopaúsicas, raza negra)
12.- Factores demográficos (movimientos de zonas rurales a urbanas)

Tabla 6.

Tabla 7: Asociación entre hiperuricemia y riesgo cardiovascular en población general.

ESTUDIO	RR Eventos CV	IC (95%)
Culleton y cols (Framminghan)	0,91	0,83-0,99
Fang y cols (NHANES I)	1,17	1,06-1,28
Hoiggen y cols (LIFE)	1,013	1,01-1,025
Hozawa y cols (ARIC)	1,49	1,00-2,23
Bos y cols (Rotterdam)	1,68	1,24-2,23
Krishan y cols (MRFIT)	1,11	1,08-1,11
Strasak y col (Estudio Austriaco)	1,51	1,03-2,22

Tabla 7.

Referencias bibliográficas

1 . Preitner F, Bonny O, Laverriere A, et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(36):15501-15506. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2009%3B106%2836%29%3A15501-15506

2 . Hediger M, Johnson RJ, Miyazki H, Endou H. Physiology 2005, 20: 125-133
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Physiology+2005%2C+20%3A+125-133
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DPhysiology%2B2005%252C%2B20
133

3 . Ifudu O, Tan CC, Dulin AL, Delano BG, Friedman EA. Gouty arthritis in end-stage renal disease: Clinical course and rarity of new cases. Am J Kidney Dis 23: 347-351, 1994.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+Kidney+Dis+23%3A+347%E2%80%93351%2C+1994
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DAm%2BJ%2BKidney%2BDis%2B

4 . Ohno I, Ichida K, Okabe H, Hikita M, Uetake D, Kimura H, Saikawa H, Hosoya T. Frequency of gouty arthritis in patients with end-stage renal disease in Japan. Intern Med. 2005 Jul;44(7):706-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2005+Jul%3B44%287%29%3A706-9
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3D2005%2BJul%253B44%25287%25
9

5 . Marian Goicoechea, Soledad García de Vinuesa, David Arroyo, Jose Luño. Hiperuricemia, gota y enfermedad renal. Nefrología 2012, supl 3: 8-15
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nefrolog%C3%ADa+2012%2C+supl+3%3A+8-15

6 . Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-1446.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arthritis+Care+Res+%28Hoboken%29+2012%3B64%3A1431-1446
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DArthritis%2BCare%2BRes%2B%25
1446

7 . Emmerson BT. The management of gout. N Engl J Med 1996;334:445-451.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=N+Engl+J+Med+1996%3B334%3A445-451
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DN%2BEngl%2BJ%2BMed%2B199
451

8 . Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. Am J Med. 1984;76:47-56.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1984%3B76%3A47-56

9 . Vargas-Santos AB and Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. Am J Kidney Dis 2017, 70: 422-439
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+Kidney+Dis+2017%2C+70%3A+422-439
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DAm%2BJ%2BKidney%2BDis%2B
439

10 . Stamp LK, O´Donnell JL, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. Arthritis Rheum. 2011;63:412-421. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2011%3B63%3A412-421

11 . Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. Nat Rev Rheumatol. 2016;12:235-242.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B12%3A235-242

12 . Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005;353:2450-2461.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2005%3B353%3A2450-2461

13 . Saag KG, Whelton A, Becker MA, MacDonald P, Hunt B, Gunawardhana L. Impact of febuxostat on renal function in gout patients with moderate-to-severe renal impairment. Arthritis Rheumatol. 2016;68:2035-2043. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B68%3A2035-2043

14 . Health Canada. Summary safety review-ULORIC (febuxostat)- assessing a possible risk of drug reaction/rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/uloric3-eng.php. Accessed August 4, 2016. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Accessed+August+4%2C+2016 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DAccessed%2BAugust%2B4%252C

15 . European Medicines Agency. Adenuric: EPAR : product information(last updated: February 5, 2016). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000777/WC500021 Accessed August 04, 2016. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Accessed+August+04%2C+2016 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DAccessed%2BAugust%2B04%252

16 . Paschou E, Gavriilaki E, Papaioannou G, Tsompanakou A, Kalaitzoglou A, Sabanis N. Febuxostat hypersensitivity: another cause of DRESS syndrome in chronic kidney disease? Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2016;48:251-255. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B48%3A251-255

17 . Health Canada. Summary safety review - ULORIC(febuxostat) - assessing the potential risk of heart failure. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/uloric2-eng.php. Accessed August 4, 2016. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Accessed+August+4%2C+2016 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DAccessed%2BAugust%2B4%252C

18 . Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, Edwards CJ,Bombardier C. Uricosuric medications for chronic gout. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(11):CD010457. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2014%3B%2811%29%3ACD010457 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3D2014%253B%252811%2529%253A

19 . Sanchez-Niño, MD, Zheng-Lin B , Valiño-Rivas L, Sanz AB, Ramos AM, Luño J, Goicoechea M, Ortiz A. Lesinurad: what the nephrologist should know. Clin Kidney J. 2017 Oct;10(5):679-687. doi: 10.1093/ckj/sfx036. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1093%2Fckj%2Fsfx036

20 . Botson JK, Saag K, Peterson J, et al. A randomized, placebo-controlled study of methotrexate to increase response rates in patients with uncontrolled gout receiving pegloticase: primary efficacy and safety findings. Arthritis Rheumatol. 2023;75:293-304 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023%3B75%3A293-304

21 . Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. JAMA. 2011;306:711-720. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2011%3B306%3A711-720

22 . Johnson R, Mandell BF,Schlesinger N, Mount DB, Botson JK , Abdellatif A et al. Controversies and practical management of patients with gout and chronic kidney disease. Kidney Int 2024, 106:573-572. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2024%2C+106%3A573-572

23 . Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. Ann Rheum Dis. 2011;70:1264¿1271. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2011%3B70%3A1264%C2%BF1271

24 . Jung JY, Choi Y, Suh CH, Yoon D, Kim HA. Effect of fenofibrate on uric acid level in patients with gout. Sci Rep 2018; 8:16767 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sci+Rep+2018%3B+8%3A16767

25 . Rubio-Guerra AF, Garro-Almendaro AK, Elizalde-Barrera CI, Suarez-Cuenca JA, Duran-Salgado MB. Effect of losartan combined with amlodipine or with a thiazide on uric acid levels in hypertensive patients. Ther Adv Cardiovasc Dis 2017; 11:57-62

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ther+Adv+Cardiovasc+Dis+2017%3B+11%3A57-62

26 . Milionis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG, Athyros VG, Bairaktari ET, Seferiadis KI, Elisaf MS. Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia. Am Heart J 2004; 148:635-640 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+Heart+J+2004%3B+148%3A635-640

27 . Doehner W, Anker SD, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, et al. Uric acid and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-reduced trial. Eur Heart J 2022; 43:3435-3446.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+Heart+J+2022%3B+43%3A3435-3446

28 . McDowell K, Welsh P, Docherty KF, Morrow DA, Jhund PS, de Boer RA, et al. Dapagliflozin reduces uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in DAPA-HF. Eur J Heart Fail 2022; 24:1066-1076 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+J+Heart+Fail+2022%3B+24%3A1066-1076

29 . Sanchez-Losada LG, Tapia e, Santamaria J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T et al. Hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kid ney rats. Kidney Int 2005, 67:237-247.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2005%2C+67%3A237-247
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DKidney%2BInt%2B2005%252C%2
247

30 . Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanaspa MA, Merriman TR, Moe OW, Mount DB, Sanchez Lozada LG, Stahl E, Weiner DE, Chertow GM. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation.Am J Kidney Dis. 2018 Jun;71(6):851-865. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009. Epub 2018 Feb 27. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Epub+2018+Feb+27
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DEpub%2B2018%2BFeb%2B27

31 . Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, Hosoda Y, Sakuma K, Matuoka Y et al. Does hiperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. J Epidemiol 2000, 10:403-409.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Epidemiol+2000%2C+10%3A403-409
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DJ%2BEpidemiol%2B2000%252C%
409

32 . Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. Am J Kidney Dis 2004, 44:642-650
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+Kidney+Dis+2004%2C+44%3A642-650
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DAm%2BJ%2BKidney%2BDis%2B
650

33 . Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow up. Arch Intern Med 2009, 168:342-350.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arch+Intern+Med+2009%2C+168%3A342-350

34 . Cain L, Shankar A, Ducatman AM, Steenland K. The relationship between serum uric acid and chronic kidney disease among Appalachian adults. Nephrol Dial Transplant 2010, 25: 3593-3599
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant+2010%2C+25%3A+3593%E2%80%93599
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DNephrol%2BDial%2BTransplant%2

35 . Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Uric acid and incident kidney disease in the community. JASN 2008,19:1204-1211
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=JASN+2008%2C19%3A1204-1211
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DJASN%2B2008%252C19%253A12
1211

36 . Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Newman AB, Siscovick DS et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. Am J Kidney Dis 2007, 50:239-247.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+Kidney+Dis+2007%2C+50%3A239-247
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DAm%2BJ%2BKidney%2BDis%2B
247

37 . Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Menon V: Uric acid and long-term outcomes in CKD. Am J kidney Dis 2009, 53:796-803.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+kidney+Dis+2009%2C+53%3A796-803
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DAm%2BJ%2Bkidney%2BDis%2B2
803

38 . Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. AJKD 2010, 2: 264-272.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=AJKD+2010%2C++2%3A+264-272
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DAJKD%2B2010%252C%2B%2B2
272

39 . Helal I, McFann K, Reed B, Yan XD, Schrier RW, Fick-Brosnahan GM. Serum uric acid, kidney volume and progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2013 Feb;28(2):380-5. doi: 10.1093/ndt/gfs417. Epub 2012 Dec 4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Epub+2012+Dec+4
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DEpub%2B2012%2BDec%2B4

40 . Ben-Dov IZ, Kark JD. Serum uric acid is a GFR-independent long-term predictor of acute and chronic renal insufficiency: The Jerusalem Lipid Research Clinic cohort study. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(8):2558-2566. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2011%3B26%288%29%3A2558-2566

41 . Rosolowsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ, Niewczas MA, Binns AL, Roshan B, Warram JH, Krolewski AS. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. cJASN 2008, 3:706-713.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cJASN+2008%2C+3%3A706-713
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DcJASN%2B2008%252C%2B3%25
713

42 . Ficociello L, Rosolowsky ET, Niewczas M, Maselli NJ, Weinberg JM, Aschengrau A et al. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes. Diabetes Care 2010, 33: 1337-1343. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diabetes+Care+2010%2C+33%3A+1337-1343
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DDiabetes%2BCare%2B2010%252C
1343

43 . Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Johnson RJ, Parving HH. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. Diabetes 2009, 1668-1671 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diabetes+2009%2C+1668-1671

44 . Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, abaterusso C, Pichiri I et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. Diabetes Care 2012, 35:99-104 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diabetes+Care+2012%2C+35%3A99-104
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DDiabetes%2BCare%2B2012%252C
104

45 . Haririan A, Nogueira JM, Zandi-Nejad K, Aiyer R, Hurley H, Cooper M, Klassen DK, Weir MR. The independent association between serum uric acid and graft outcomes after kidney transplantation. Transplantation 2010, 89 (5): 573- 579.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Transplantation+2010%2C+89+%285%29%3A+573-+579
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DTransplantation%2B2010%252C%2

%2B579

46 . Feig DL. Soletsky B, Johnson RJ:Effect of allopurinol on the blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. JAMA 2008, 330; 94-32.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=JAMA+2008%2C+330%3B+94-32

47 . Edwards NL: The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. Clev Clin J Med suppl 2008, 5: S13-S16.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clev+Clin+J+Med+suppl+2008%2C+5%3A+S13-S16

48 . Gagliardi A, Miname M, Santos R: Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. Atherosclerosis 2009, 202:11-17. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Atherosclerosis+2009%2C+202%3A11-17
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DAtherosclerosis%2B2009%252C%2
17

50 . Higgins P, Walters MR, Murray HM, McArthur K, McConnachie A, Lees KR, et al. Allopurinol reduces brachial and central blood pressure, and carotid intima-media thickness progression after ischaemic stroke and transient ischaemic attack: a randomised controlled trial. Heart. 2014; 100(14):1085-1092
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2014%3B+100%2814%29%3A1085%E2%80%931092
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3D2014%253B%2B100%252814%25

51 . Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. Lancet. 2010; 375(9732):2161-2167.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2010%3B+375%289732%29%3A2161%E2%80%932167
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3D2010%253B%2B375%25289732%

52 . kao MP, Ang DS, Gandy SJ, Nadir MA, Houston JG, Lang CC, et al. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2011; 22(7):1382-1389.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2011%3B+22%287%29%3A1382%E2%80%931389
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3D2011%253B%2B22%25287%2529

53 . Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Aubrun E, Danchin N, Rossignol M, Abenhaim L, et al. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction. Ann Rheum Dis. 2015; 74(5):836-842.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B+74%285%29%3A836%E2%80%93842
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3D2015%253B%2B74%25285%2529

54 . Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term Follow-up of a randomized clinical trial. Am J Kidney Dis. 2015; 65(4):543-549.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B+65%284%29%3A543%E2%80%93549
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3D2015%253B%2B65%25284%2529

55 . Hoieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, et al. The impact of serumuric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int. 2004; 65(3):1041-1049.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2004%3B+65%283%29%3A1041%E2%80%931049
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3D2004%253B%2B65%25283%2529

56 . Claudio Ferri. The problem of cardio-renal diseases in patients with gout, Current Medical Research and Opinion, 2017; 33:sup3, 9-13, DOI: 10.1080/03007995.2017.1378518
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1378518
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3D1378518

57 . Mitsuhashi H, Yatsuta H, Matsushita K, Zhang H, Otsuka R, Muramatsu T et al. Uric acid and left ventricular hyperthrophy in Japanese men. Circ J 2009, 73:667-672.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Circ+J+2009%2C+73%3A667-672

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DCirc%2BJ%2B2009%252C%2B73
672

58 . Norman A. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial.Lancet 2010, 19:375: 2161-2167
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lancet+2010%2C+19%3A375%3A+2161-2167
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DLancet%2B2010%252C%2B19%25
2167

59 . Neri L, Rocca Rey LA, Lentine KL, Hinyard LJ, Pinsky B, Xiao H et al. Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbiditiy: A historical cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider. Am J Kidney Dis. 2011 Sep;58(3):398-408. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.04.025. Epub 2011 Jul 23.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Epub+2011+Jul+23
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DEpub%2B2011%2BJul%2B23

60 . White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Gunawardhana L; CARES Investigators. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. N Engl J Med. 2018 Mar 29;378(13):1200-1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895. Epub 2018 Mar 12.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Epub+2018+Mar+12
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DEpub%2B2018%2BMar%2B12

61 . Choi H, Neogi T, Stamp L, Dalbeth N, Terkeltaub R. New Perspectives in Rheumatology: Implications of the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Morbidities Trial and the Associated Food and Drug Administration Public Safety Alert. Arthritis Rheumatol 2018 Nov;70(11):1702-1709
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arthritis+Rheumatol+2018+Nov%3B70%2811%29%3A1702-
1709
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DArthritis%2BRheumatol%2B2018%
1709

62 . Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, Kang EH, Liu J, Neogi T, Kim SC. Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol. Circulation 2018; 138(11):1116-126. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3D

63 . Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, et al. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDy. Eur Heart J 2019 Jun 7;40(22):17781786
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+Heart+J+2019+Jun+7%3B40%2822%29%3A1778-1786
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DEur%2BHeart%2BJ%2B2019%2BJ
1786

65 . Roberto Pontremoli. The role of urate-lowering treatment on cardiovascular and renal disease: evidence for CARES, FAST,ALL-HEART and FEATHER studies. Current Medical Research and Opinion 2017, 33, sup 3: 27-32
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Current+Medical+Research+and+Opinion+2017%2C+33%2C+sup+3%
32
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DCurrent%2BMedical%2BResearch%
32

66 . Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, et al. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. Circ Heart Fail. 2010; 3(1):73-81.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2010%3B+3%281%29%3A73%E2%80%9381
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3D2010%253B%2B3%25281%2529%

67 . Facchini C, Malfatto G, Giglio A, Facchini M, Parati G, Branzi G. Lung ultrasound and transthoracic impedance for noninvasive evaluation of pulmonary congestion in heart failure. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016 Jul;17(7):510-7. doi: 10.2459 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2459 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3D2459

68 . Dogan A, Yarlioglues M, Kaya MG, Karadag Z, Dogan S, Ardic I, et al. Effect of long-term and high-dose allopurinol therapy on endothelial function in normotensive diabetic patients. Blood Press. 2011; 20(3):182-187. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2011%3B+20%283%29%3A182-187

69 . Lanaspa MA, Sanchez-Lozada LG, Cicerchi C, Li N, Roncal-Jimenez CA, Ishimoto T, et al. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. PLoS One. 2012; 7(10):e47948. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2012%3B+7%2810%29%3Ae47948 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3D2012%253B%2B7%252810%2529

70 . Kono H, Rusyn I, Bradford BU, Connor HD, Mason RP, Thurman RG. Allopurinol prevents early alcohol-induced liver injury in rats. J Pharmacol Exp Ther. 2000; 293(1):296-303. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2000%3B+293%281%29%3A296%E2%80%93303 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3D2000%253B%2B293%25281%252

71 . Paschos P, Athyros VG, Tsimperidis A, Katsoula A, Grammatikos N, Giouleme O. Can serum uric acid lowering therapy contribute to the prevention or treatment of nonalcoholic fatty liver disease? Curr Vasc Pharmacol. 2018;16(3):269-275. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B16%283%29%3A269-275

72 . Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2000;15(1):34-42. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2000%3B15%281%29%3A34-42

73 . Suliman ME, Johnson RJ. Garcia-Lopez E, Qureshi AR, Molinaei H , Carrero JJ, Heimbürger O, Bárány P, Axelsson J, Lindholm B, Stenvinkel P: J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. Am J Kidney Dis 2008, 48:761-771. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+Kidney+Dis+2008%2C+48%3A761-771

74 . Akalin E, Ganesthan SV, Winston J, Muntner P: Hyperuricemia is associated with the development of the composite outcomes of new cardiovascular events and chronic allograft nephropathy. Transplantation 2008, 86:652-658. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Transplantation+2008%2C++86%3A652-658 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DTransplantation%2B2008%252C%2 658

75 . Navaneethan SD and Beddhu S: Associations of serum uric acid with cardiovascular events and mortality in moderate chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2009, 24:1260-1266. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant++2009%2C+24%3A1260-1266 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DNephrol%2BDial%2BTransplant%2 1266

76 . Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bavbek N, Uz E, Akcay A, Yigitoglu R, Covic A : Effect of treatment of hiperuricemia with allopurinl on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal function. Int Urol Nephrol 2007, 39:1227-33. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Int+Urol+Nephrol++2007%2C+39%3A1227-33 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DInt%2BUrol%2BNephrol%2B%2B 33

77 . Siu YP, Leung KT, Tong Mk, Kwan THl: Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Am J Kidney Dis 2006, 47:51-59. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+Kidney+Dis++2006%2C+47%3A51-59

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DAm%2BJ%2BKidney%2BDis%2B
59

78 . Kao MP, Ang DS, Gandy SJ, Nadir MA, Houston JG, Lang CC, Struthers AD. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2011, 22: 1382-1389. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Am+Soc+Nephrol+2011%2C+22%3A+1382-1389
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DJ%2BAm%2BSoc%2BNephrol%2E
1389

79 . Goicoechea M, Garcia-Vinuesa MS; Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, Arroyo D, Luño J. Effecto of allopurinol in chronic kidney disease (CKD) progressión and cardiovascular risk. Clinical J Am Soc Nephrol 2010, 5: 1388-1393.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clinical+J+Am+Soc+Nephrol+2010%2C+5%3A+1388-1393
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DClinical%2BJ%2BAm%2BSoc%2E
1393

80 . Kanbay M, Huddam B, Azak A, Salak Y, Kadioglu GK, Kirbas I et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in assymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. Clin J Am Soc 2011, 6:1887-1994.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+J+Am+Soc+2011%2C+6%3A1887-1994

81 . George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelialfunction by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. Circulation 2006;114:2508-16.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Circulation++2006%3B114%3A2508%E2%80%9316
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DCirculation%2B%2B2006%253B11

82 . Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2007;50:2572-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diabetologia+2007%3B50%3A2572%E2%80%939
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DDiabetologia%2B2007%253B50%2

83 . Shi Y, Chen W, Jalal D, et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. Kidney Blood Press Res. 2011;35(3):153-160.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2011%3B35%283%29%3A153-160

84 . Sunil V. Badve, Elaine M. Pascoe, M. Biostat et al. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020; 382:2504-13.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=N+Engl+J+Med+2020%3B+382%3A2504-13

85 . A. Doria, A.T. Galecki, C. Spino, R. Pop-Busui, D.Z. Cherney, I. Lingvay, A et al. Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. N Engl J Med 2020;382:2493-503.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=N+Engl+J+Med+2020%3B382%3A2493-503

86 . Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I, Greenlaw N, Pigazzani F, Rogers A et al. On behalf of the ALL-HEART Study Group. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet 2022;400:1195-205. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lancet+2022%3B400%3A1195-205

87 . Athyros VG, Karagiannis A, Ganotakis ES, Paletas K, Nicolaou V, Bacharoudis G et al. Association between the changes in renal function and serum uric acid levels during multifactorial intervention and clinical coutcome in patients with metabolic syndrome. A post h oc analysis of the ATTEMPT study. Curr Med Res Opin 2011, 27:1659-1668.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Curr+Med+Res+Opin++2011%2C+27%3A1659-1668
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DCurr%2BMed%2BRes%2BOpin%2
1668

89 . Sanchez-Losada LG, Tapia E, Soto V. Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia. Nephron Physiol 2008, 108; 69-78.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephron+Physiol+2008%2C+108%3B+69-78
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DNephron%2BPhysiol%2B2008%25
78

90 . Whelton A, Mac Donald Pa, Zhao L, Hunt B, Gunawardhara L. Renal function in gout. Long-term treatment effects of febuxostat. J Clin Rheumatol 2011, 17:713.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Clin+Rheumatol+2011%2C+17%3A7-13
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DJ%2BClin%2BRheumatol%2B2011
13

91 . Kenjiro Kimura, Tatsuo Hosoya, Shunya Uchida, Masaaki Inaba, Hirofumi Makino, Shoichi Maruyama,Sadayoshi Ito, Tetsuya Yamamoto, Yasuhiko Tomino, Iwao Ohno, Yugo Shibagaki, Satoshi Iimuro, Naohiko Imai,Masanari Kuwabara, Hiroshi Hayakawa, Hiroshi Ohtsu, and Yasuo Ohashi; on behalf of the FEATHER Study Investigators. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD andAsymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. Am J Kidney Dis. 2018 Dec;72(6):798-810. doi:10.1053/j.ajkd.2018.06.028. Epub 2018 Sep 1.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Epub+2018+Sep+1
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DEpub%2B2018%2BSep%2B1

92 . Yang XH, Zhangc BL, Chenga Y, Fua SK and Jina HM .Febuxostat provides renoprotection in patients with hyperuricemia or gout: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Med. 2024 Dec;56(1):2332956. doi:10.1080/07853890.2024.2332956. Epub 2024 May 13. PMID: 38738384; PMCID:PMC11095284.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PMID%3A+38738384%3B+PMCID%3APMC11095284

93 . Testa A, Mallamaci F, Spoto B, Pisano A, Sanguedolce MC, Tripepi G, Leonardis D, Zoccali C. Association of a polymorphism in a gene encoding a urate transporter with CKD progression.Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Jun 6;9(6):1059-65. doi: 10.2215/CJN.11041013. Epub 2014 Apr 17.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Epub+2014+Apr+17
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DEpub%2B2014%2BApr%2B17

94 . Hughes K, Flynn T, de Zoysa J, Dalbeth N, Merriman TR. Mendelian randomization analysis associates increased serum urate, due to genetic variation in uric acid transporters, with improved renal function. Kidney Int. 2014 Feb;85(2):344-51. doi: 10.1038/ki.2013.353. Epub 2013 Sep 18.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Epub+2013+Sep+18
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gov%2Fpubmed%2F%3Fterm%3DEpub%2B2013%2BSep%2B18